

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Rađenović**

**Prevenција, prepoznavanje i prognoza  
vaskularnog kognitivnog poremećaja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Rađenović**

**Prevenција, prepoznavanje i prognoza  
vaskularnog kognitivnog poremećaja**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju, KBC-a Zagreb, Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Branka Malojčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AB – Alzheimerova bolest

ADL – aktivnosti svakodnevnog života (eng. activities of daily living)

AHA/ASA – American Heart Association/ American Stroke Association

BMI – indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

CAA – cerebralna amiloidna angiopatija

CADASIL – cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. computed tomography)

CVB – cerebrovaskularna bolest

DSM – Diagnostic and statistical manual of mental disorders

FINGER – The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability

FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery

FOS – Framingham Offspring Study

IADL – instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (eng. instrumental activities of daily living)

MCI – blagi kognitivni poremećaj (eng. mild cognitive impairment)

MI – moždani infarkt

MID – multiinfarktna demencija

MMSE – Mini-Mental State Examination

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

MRI – magnetska rezonancija (eng. magnetic resonance imaging)

MU – moždani udar

NINDS-AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke i Association  
Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

PROSPER – PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

VaD – vaskularna demencija

VaMCI – vaskularni blagi kognitivni poremećaj (eng. vascular mild cognitive impairment)

VCI – vaskularni kognitivni poremećaj (eng. vascular cognitive impairment)

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY .....	
1. UVOD.....	1
1.1. KOGNITIVNE FUNKCIJE.....	2
1.2. VASKULARNI KOGNITIVNI POREMEĆAJ .....	2
2. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI .....	3
2.1. NEPROMJENJIVI ČIMBENICI RIZIKA .....	4
2.2. PROMJENJIVI ČIMBENICI RIZIKA.....	5
3. PATOFIZIOLOGIJA.....	7
4. KLINIČKA SLIKA.....	9
5. DIJAGNOSTIKA.....	11
6. LIJEČENJE .....	17
7. PREVENCIJA.....	18
8. PROGNOZA.....	20
9. ZAKLJUČAK .....	21
10. ZAHVALE.....	22
11. LITERATURA .....	23
12. ŽIVOTOPIS .....	36

## SAŽETAK

Prevenција, prepoznavanje i prognoza vaskularnog kognitivnog poremećaja

Marina Rađenović

Vaskularni kognitivni poremećaj (eng. VCI= vascular cognitive impairment) je termin koji obuhvaća čitavi spektar kognitivnih poremećaja povezanih s cerebrovaskularnom bolešću (CVB), od vaskularnog blagog kognitivnog poremećaja (VaMCI=vascular mild cognitive impairment) do vaskularne demencije (VaD). Trenutno je VCI drugi najčešći uzrok demencije, nakon Alzheimerove bolesti (AB). Rizični čimbenici za VCI se uglavnom preklapaju s rizičnim čimbenicima za moždani udar (MU). Dijagnostika se temelji na prepoznavanju kognitivnog poremećaja i CVB. VCI koji nije povezan s prethodnim MU je posljedica CVB koju je klinički teško otkriti, stoga značajnu ulogu u dijagnosticiranju VCI imaju magnetska rezonancija (eng. MRI= magnetic resonance imaging) i druge metode oslikavanja mozga. Kliničkom slikom prevladavaju poremećaji izvršnih funkcija, dok poremećaji pamćenja tipični za AD ne moraju biti prisutni. Trenutno niti jedan lijek nije odobren za liječenje VCI, stoga je glavni način liječenja prevencija, s ranim prepoznavanjem rizične populacija i agresivnim liječenjem rizičnih čimbenika.

Ključne riječi: vaskularni kognitivni poremećaj (VCI), cerebrovaskularna bolest (CVB), Alzheimerova bolest (AB), magnetska rezonancija (MRI)

## SUMMARY

### Prevention, detection and prognosis of vascular cognitive impairment

Marina Rađenović

Vascular cognitive impairment is a term that covers the entire spectrum of cognitive disorders associated with cerebrovascular disease (CVD) , from vascular mild cognitive impairment (VaCMI) to vascular dementia (VaD). Currently, VaD is the second most frequent cause of dementia, after Alzheimer's disease. The risk factors for VCI are mostly overlapping with risk factors for stroke. The diagnostic approach is based on the detection of cognitive impairment and CVD. VCI not associated with previous stroke is the consequence of CVD which is clinically difficult to detect, therefore the magnetic resonance imaging (MRI) and other neuroimaging methods have a significant role in VCI diagnosis. The clinical presentation is typically dominated by deficits in executive function rather than the memory deficit typical of Alzheimer's disease. Currently, there is no approved symptomatic treatment of VCI, so prevention with early recognition of populations at risk and aggressive management of risk factors remains the main treatment option.

Keywords: vascular cognitive impairment, cerebrovascular disease, Alzheimer's disease, magnetic resonance imaging



## 1. UVOD

Kako se životni vijek produžuje, demencija postaje rastući javnozdravstveni problem. Prema trenutnim procjenama gotovo 36 milijuna ljudi ima demenciju, a očekuje se da će taj broj narasti na 66 milijuna do 2030. godine i na 115 milijuna do 2050. godine.

(1) U bogatim je zemljama prevalencija demencije u osoba starijih od 65 godina između 5-10 %. Pri tome VaD, kao drugi najčešći uzrok demencije nakon AB, čini najmanje 20% slučajeva. Prevalencija i VaD i AB raste eksponencijalno s dobi, pri čemu se rizik za VaD udvostruči svakih 5.3 godina. (2) U načelu bilo koja od višestrukih etiologija MU može uzrokovati VCI. Incidencija demencije bi se mogla smanjiti djelovanjem na rizične čimbenike, s obzirom da je većina rizičnih čimbenika za demenciju promjenjiva. Rizični čimbenici za VCI na koje se može utjecati uključuju hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, nedovoljnu tjelesnu aktivnost, pušenje i prekomjernu konzumaciju alkohola. Najčešći uzrok VCI su bolesti malih krvnih žila koje se uglavnom očituju lakunarnim infarktima, lezijama bijele tvari, dubokim krvarenjima i mikrokrvarenjima. (3)

## 1.1. KOGNITIVNE FUNKCIJE

Kognitivne ili spoznajne funkcije nastaju integriranom aktivnošću nekoliko područja mozga i omogućuju najvišu razinu intelektualnog funkcioniranja čovjeka. Dije se na lokalizirane kognitivne funkcije koje uključuju govor, čitanje (leksija), pisanje (grafija), računanje (kalkulacija), prepoznavanje (gnostika) i kompleksne motoričke radnje (praksija) te nelokalizirane u koje spadaju pažnja, pamćenje, izvršne funkcije i socijalno ponašanje. Nelokalizirane kognitivne funkcije nisu vezane uz pojedine moždane centre, već su ekstenzivno i bilateralno distribuirane u mozgu. Pažnja i koncentracija temelje se na neuronalnoj povezanosti talamusa i retikularne formacije s asocijativnim područjima frontalnog i parijetalnog režnja. Pamćenje je vezano uz limbički sustav, osobito diencefalon i hipokampalne regije, dok su više izvršne funkcije vezane uz čeonu režanj. (4)

## 1.2. VASKULARNI KOGNITIVNI POREMEĆAJ

Tijekom zadnjih nekoliko desetljeća došlo je do značajne evolucije terminologije korištene za opisivanje kognitivnih poremećaja povezanih s CVB. Prije približno 30 godina uveden je termin multiinfarktna demencija (MID) koji označava demenciju nastalu nakon nekoliko MU, iako je korišten i u bolesnika koji su razvili demenciju nakon samo jednog MU. (5) Potom je uveden termin VaD koji označava demenciju nastalu nakon vaskularnih lezija, neovisno o njihovoj patogenezi, te neovisno o tome radi li se o jednoj ili više vaskularnih lezija. (6–8) CVB može uzrokovati blage kognitivne poremećaje koji mogu zahvatiti brojne kognitivne funkcije, stoga je

predložen termin VaMCI koji odgovara blagom kognitivnom poremećaju (MCI=mild cognitive impairment) kao predstadiju Alzheimerove bolesti. (9) U blagim oblicima poremećaja zahvaćena je barem jedna kognitivna domena, dok su kod težih oblika poremećaja zahvaćene brojne kognitivne domene. Termin VCI uveden je kako bi pod zajedničkim nazivom opisali sve kognitivne poremećaje povezane s CVB, od blagih do teških kognitivnih poremećaja, uključujući VaD. Jednostavnije definirano, VCI je sindrom u kojem postoje dokazi o MU ili subkliničkim vaskularnim lezijama i kognitivno oštećenje koje zahvaća barem jednu kognitivnu domenu, neovisno o patogenezi CVB. (10)

## 2. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

VaD je drugi najčešći uzrok demencije, nakon Alzheimerove bolesti. U epidemiološkoj se literaturi najčešće koristi termin VD umjesto VCI. Ukupna prevalencija demencija u bogatim zemljama iznosi 5 do 10% u osoba starijih od 65 godina. Prevalencija AB udvostruči se svakih 4,3 godina, dok se prevalencija VaD udvostruči svakih 5,3 godina. (2) Postoje brojni čimbenici rizika koji su povezani s VCI, a mogu se podijeliti na nepromjenjive i promjenjive.

## 2.1. NEPROMJENJIVI ČIMBENICI RIZIKA

### 2.1.1. DEMOGRAFSKI ČIMBENICI

Starija dob jedan je od najznačajnijih čimbenika rizika za nastanak VCI. Zbog starenja populacije očekuje se porast broja pacijenata s demencijom sa 36 milijuna koliko ih je bilo 2010. godine na 115 milijuna u 2050. godini. (1) Neke studije su pokazale veću incidenciju VaD u muškaraca nego u žena, iako analiza studija o incidenciji nije pronašla razliku. (11) Nema čvrstih dokaza o tome da li je VaD učestalija u određenim geografskim područjima, iako stanovništvo zemalja s niskim i srednjim dohotkom može imati veći rizik nego pojedinci u zemljama s visokim dohotkom uslijed slabije dostupnosti liječenja vaskularnih rizičnih čimbenika. (12)

### 2.1.2. GENETIKA

Nasljedni čimbenici mogu rezultirati vaskularnim kognitivnim poremećajem, pri čemu je najučestaliji dominantno nasljedni oblik difuzne bolesti bijele tvari, poznat i pod nazivom cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL), koji nastaje kao posljedica mutacije 19. kromosoma. (13)

## 2.2. PROMJENJIVI ČIMBENICI RIZIKA

### 2.2.1. HIPERTENZIJA

Hipertenzija je povezana sa slabijim kognitivnim funkcioniranjem. Epidemiološka istraživanja potvrđuju o dobi ovisnu povezanost povišenog krvnog tlaka i pada kognitivne funkcije. Visoki se krvni tlak u srednjoj životnoj dobi povezuje s razvojem kognitivnih poremećaja i demencije u kasnijem razdoblju. (14)

### 2.2.2. HIPERGLIKEMIJA

Kronična hiperglikemija, kao i hipertenzija, može uzrokovati funkcionalne poremećaje u moždanim krvnim žilama dovodeći do oštećenja neurona, što je povezano s narušenim kognitivnim funkcijama. (15) Šećerna bolest, hiperinzulinemija i oštećena tolerancija glukoze su u Rotterdamskoj studiji povezane sa slabijim kognitivnim funkcioniranjem i dvostruko većim rizikom za AB i VCI. (16)

### 2.2.3. HIPERLIPIDEMIJA

Povezanost VCI i hiperlipidemije izaziva brojne rasprave, s obzirom na nesuglasne rezultate istraživanja. Visoka razina ukupnog kolesterola u srednjoj životnoj dobi povezana je s lošijim kognitivnim funkcioniranjem u kasnijem razdoblju, dok je sniženje ukupnog kolesterola nakon srednje životne dobi također povezano s lošijim kognitivnim funkcioniranjem. (12,13)

#### 2.2.4. TJELESNA AKTIVNOST

Tjelesna aktivnost može poboljšati moždanu perfuziju, smanjiti odgovor na stres i pospješiti plastičnost mozga putem sinaptogeneze i neurogeneze. (17) Dugoročna redovita tjelesna aktivnost povezana je s višim razinama kognitivnog funkcioniranja i manjim kognitivnim propadanjem. (18)

#### 2.2.5. KONZUMACIJA ALKOHOLA

Godinama se raspravlja o učinku konzumacije alkohola na kognitivne funkcije. U nekim je studijama umjereno konzumiranje alkohola, u usporedbi s osobama koje alkohol nisu uopće konzumirale, povezano s boljim kognitivnim funkcioniranjem. Međutim, učestala konzumacija velikih količina alkohola je povezana s kognitivnim poremećajem i povećanim rizikom za razvoj demencije. (19,20)

#### 2.2.6. PRETILOST

Povezanost VaD i BMI (eng. Body Mass Index) ima oblik slova U, pri čemu ispitanici s najnižim i najvišim vrijednostima BMI imaju veću učestalost demencije u usporedbi s ispitanicima s normalnim BMI. (20) U studiji FOS (Framingham Offspring Study) povećani omjer opsega struka i bokova povezan je s lošijim kognitivnim funkcioniranjem, koje je mjereno 14 godina kasnije. (21)

#### 2.2.7. FIBRILACIJA ATRIJA

Fibrilacija atriya je rizični čimbenik za MU, a studije su pokazale povezanost fibrilacije atriya i VCI. (22,23) Metaanaliza koju su proveli Kalantarian i sur. uključila je 21 studiju te je pokazala da postoji povećan rizik za razvoj kognitivnog poremećaja i demencije u pacijenata s fibrilacijom atriya. (24)

### 3. PATOFIZIOLOGIJA

Već se desetljećima zna da je CVB povezana s demencijom, pri čemu su moždani infarkti (MI) najznačajniji patološki nalazi koji doprinose VCI. (25,26) U načelu bilo koja od višestrukih etiologija moždanog udara može uzrokovati VCI. MI mogu biti vidljivi golim okom (makroskopski) ili pomoću mikroskopa (mikroskopski). Kronični MI učestaliji su od klinički manifestnih MU, a procjenjuje se da zahvaćaju približno jednu trećinu do jednu polovinu starijih ljudi. (27–30) Prema nekim studijama, mikroskopski su MI učestaliji od makroskopskih. (27,30) Mikroskopski MI se najčešće pripisuju bolestima malih moždanih krvnih žila, iako mogu biti povezani i s mikroembolusima, moždanom hipoperfuzijom ili vazokonstrikcijom. Prisutnost jednog ili dva mikroskopska MI u rutinskim neuropatološkim uzorcima sugerira prisutnost nekoliko stotina mikroskopskih MI. (31) Nedavna metaanaliza podataka iz Honolulu-Asia Aging Study, Religious Orders Study i drugih populacijskih studija pronašla je 2 puta veću prevalenciju mikroskopskih MI u umrlih ljudi s demencijom. (32) Hoće li MI dovesti do razvoja VCI ovisi o njegovoj veličini, lokaciji i brojnosti. Demencija može biti posljedica multiplih infarkta, ali i samo jednog, strateškog infarkta koji zahvaća talamus, kortikalne regije parijetalnog i temporalnog režnja ili bazalne ganglije. (33) Najčešći uzrok VCI su bolesti malih krvnih žila koje se uglavnom očituju lakunarnim infarktima, lezijama bijele tvari, dubokim krvarenjima i mikrokrvarenjima. (3) Od bolesti malih moždanih krvnih žila koje doprinose razvoju VCI treba spomenuti cerebralnu amiloidnu angiopatiju (CAA). Glavno obilježje CAA su depoziti beta amiloida u penetrantnim arteriolama i kapilarama leptomeningi i moždane kore. (34) Postoje dokazi da depoziti beta amiloida dovode do gubitka glatkih mišićnih stanica, nastanka mikroaneurizmi i fibrozne nekroze stijenke krvnih žila što može rezultirati krvarenjem. (35) Također postoje dokazi da taloženje beta amiloida oštećenjem

stijenki krvnih žila potencira moždanu ishemiju koja može rezultirati dodatnim taloženjem beta amiloida. Važan mehanizam u razvoju VCI predstavlja oštećenje neurovaskularne jedinice. (36) Neurovaskularnu jedinicu čine neuroni, glija, perivaskularne i vaskularne stanice koje zajednički djeluju održavajući homeostazu moždanog mikrookoliša i održavajući moždani krvni protok. (37) Cerebrovaskularna autoregulacija održava moždani krvni protok relativno konstantnim unatoč promjenama arterijskog krvnog tlaka, čuvajući na taj način mozak od neželjenih oscilacija perfuzijskog tlaka. (38) Oštećenje neurovaskularne jedinice povezuje se s upalom i oksidacijskim stresom koji dovode do endotelne disfunkcije i oslobađanja endotelnih čimbenika rasta i prostaglandina što rezultira povećanom vaskularnom propusnošću, ekstrasvazacijom proteina i stvaranjem citokina. (39,40) Funkcija neurovaskularne jedinice znatno je oštećena i u VaD i u AB, a također su prisutne značajne promjene u strukturi malih moždanih krvnih žila. Male krvne žile su tortuotične, zadebljanih bazalnih membrana, a smanjuje im se i broj. (41,42) Velik broj studija je pronašao čvrstu povezanost između vaskularnog starenja i kognitivnog poremećaja. (10) Vaskularno se starenje očituje smanjenjem elastičnosti i popustljivosti arterija te disfunkcijom endotela. Starije arterije su povećane krutosti (eng. stiffness), imaju deblju stijenku te su većeg promjera. (43) Nekoliko je studija uočilo značajan inverzni odnos između debljine intime i medije stijenke karotidnih arterija i kognitivnog funkcioniranja, pri čemu je deblja stijenka povezana s lošijim kognitivnim funkcioniranjem. (44–48)



## 4. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika ovisi o tipu, lokaciji i opsežnosti CVB. Bolesnici s VCI imaju kognitivni poremećaj u aktivnostima izvršnog funkcioniranja. Često su pridruženi poremećaji pamćenja i ponašanja te psihijatrijski poremećaji, uključujući depresiju, apatiju i anksioznost. (49) Za VaD je tipičan nagli nastup s polaganim ili postupnim napredovanjem pri čemu svaki novi ishemijski događaj dovodi do pogoršanja simptoma. VaMCI očituje se poremećajem u barem jednoj kognitivnoj domeni i blagim ili nikakvim utjecajem na instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (IADL=Instrumental activities of daily living) koje uključuju radnje poput vožnje automobila, kuhanja i korištenja telefona. VaD se očituje klinički značajnim poremećajem u barem jednoj kognitivnoj domeni i teškim oštećenjem IADL i aktivnosti svakodnevnog života (ADL=Activities of daily living) koje uključuju radnje poput hodanja, oblačenja, jedenja i kupanja. (50) Ovisno o uzročnom patološkom supstratu, VaD se dijele na sljedeće podskupine:

### 1) SUBKORTIKALNA ATEROSKLEROTIČNA ENCEFALOPATIJA

(Binswangerova bolest)

Binswangerova bolest je oblik VCI obilježen značajnom demijelinizacijom duboke bijele tvari, što se pripisuje ozljedi malih moždanih krvnih žila, do kojeg dolazi zbog okluzivne bolesti malih penetrirajućih moždanih arterija i arteriola.(51) Uz kognitivne poremećaje učestali su poremećaji ravnoteže, hodanja i ponašanja te gubitak kontrole sfinktera. Bolesnici često imaju hipertenziju ili neku drugu bolest koja može dovesti do stenoze malih moždanih krvnih žila. (52)

## 2) MULTIINFARKTNA DEMENCIJA

MID je vjerojatno najučestaliji oblik VD. Kao što joj naziv govori, to je demencija koja nastaje kao posljedica brojnih velikih ili malih infarkta kortikalnih ili subkortikalnih područja. Tipična je arterijska okluzija velikih moždanih krvnih žila, obično povezana s aterosklerozom i posljedičnom trombozom ili embolijom. (53,54) U tipičnom slučaju MID pacijent će preboljeti nekoliko malih ishemijskih MU koji ne moraju dovesti do fokalnog neurološkog deficita. (55) Kognitivni simptomi mogu nastati u ranom ili uznapređovalom stadiju, ovisno o lokaciji infarkta. Karakteristična je nejednolika zahvaćenost različitih kognitivnih domena, pri čemu neke ostaju potpuno očuvane, naspram težeg oštećenja drugih domena. Recidivi MU djeluju kumulativno postepeno dovodeći do progresije bolesti. U ranim stadijima bolesti javljaju se poremećaji hodanja i gubitak kontrole urinarnih sfinktera. (53)

## 3) CADASIL

CADASIL je dominantno nasljedni oblik difuzne bolesti bijele tvari uzrokovan mutacijom *notch-3* gena. Očituje se progresivnom demencijom koja se razvija od petog do sedmog desetljeća života u brojnih članova obitelji. Klinički se može prezentirati kao migrena s aurom, poremećajem ponašanja, rekurentnim MU ili kognitivnim poremećajima, a radiološki se prepoznaje multiplim hiperintenzitetima bijele tvari, lakunarnim infarktima, mikrokrvarenjem i atrofijom mozga. (56,57) Većina pacijenata ima tipične osmiofilne depozite u mediji arteriola kože i mišića. (58) Iako još ne postoji lijek koji može modificirati tijek ove bolesti, značajno je da su kardiovaskularni čimbenici rizika, kao što

su hipertenzija, pušenje i povišena razina hemoglobina A1c, povezani s težim kliničkim i radiološkim fenotipom. (59,60)

## 5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnosticiranje sindroma demencije provodi se na isključivo kliničkoj osnovi, na temelju anamneze i neurokognitivnog pregleda.(61) Prema DSM – IV ( Diagnostic and statistical manual of mental disorders) i kriterijima radne skupine National Institute of Neurological Disorders and Stroke i Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) poremećaj pamćenja je ključna značajka u kognitivnom sindromu VaD. (62,63) Međutim, određivanjem poremećaja pamćenja kao ključne značajke može omesti pravilno prepoznavanje drugih uzoraka u VCI. Gubitak pamćenja često nije najvažniji znak kognitivnog poremećaja povezanog s CVB i ne mora biti početni simptom VaD, s obzirom da moždane strukture važne za pamćenje mogu biti potpuno očuvane. (64,65) Prema tome, gubitak pamćenja ne bi trebao biti neophodan za dijagnozu VCI. U rutinskoj kliničkoj praksi za procjenu kognitivnih funkcija jedan od najčešće upotrebljivanih testova je Mini-Mental State Examination (MMSE). (66) Taj test je jednostavan, kratko traje, a njime se procjenjuje orijentacija, pamćenje, pažnja, govor i računanje. Rezultati se boduju između 0 i 30 bodova, a vrijednosti od 23/24 boda i manje se uzimaju kao značajno oštećenje kognitivnih funkcija. MMSE je manje osjetljiv za prepoznavanje kognitivnih poremećaja povezanih s CVB zbog nižeg praga detekcije poremećaja izvršnih funkcija. Zbog veće osjetljivosti pri procjeni poremećaja izvršnih funkcija kao bolji test za dijagnostiku VaD pokazao se Montreal Cognitive

Assessment (MoCA). (67) To je kratak test kognitivnih funkcija kojim se ispituju kratkotrajno pamćenje, vizuospacijalne sposobnosti, izvršne funkcije, fluentnost govora, pažnja i koncentracija. Značajno oštećenje kognitivnih funkcija postoji kada je zbroj bodova 25 i niže od mogućih 30 bodova. Dokazivanje prisutnosti CVB temelji se na kombinaciji anamneze, pregleda i dijagnostičkih testova od kojih su najznačajnije metode oslikavanja mozga. Najjasniji dokaz cerebrovaskularne bolesti je podatak o preboljelom MU. Prisutnost vaskularnih čimbenika rizika kao što su šećerna bolest i hipertenzija trebala bi pobuditi sumnju na VCI, ali ih se ne treba smatrati dokazom njegove prisutnosti. (68) American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) preporuča neuroradiološke metode kao korisne za dijagnozu VCI. (10) Neuroradiološke metode korisne su ne samo za dokazivanje prisutnosti cerebrovaskularnih lezija, već i za određivanje njihove lokacije i opsežnosti, što pomaže odrediti kliničku važnost tih lezija. MRI nadmašuje kompjuteriziranu tomografiju (eng. CT=Computed Tomography) u prepoznavanju malih infarkta, krvarenja i općenito bolesti malih moždanih krvnih žila. MRI bi trebao uključivati T1 snimke za otkrivanje atrofije, T2 snimke za otkrivanje lakunarnih infarkta i FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) za otkrivanje lezija bijele tvari. U pacijenata s preboljelim MU neuroradiološke metode bi uglavnom trebale prepoznati prijašnji infarkt ili krvarenje, ovisno o njihovoj opsežnosti. U pacijenata s bolešću malih moždanih krvnih žila MRI može prepoznati niz patoloških nalaza, uključujući male i lakunarne infarkte i hiperintenzitete bijele tvari. (69) Prisutnost lezija bijele tvari neophodna je za postavljanje dijagnoze CADASIL, genetičkog oblika VaD, ali takve se lezije mogu pronaći i kod starijih osoba i kod oboljelih od AB. (70,71) Zaključno, iako lezije bijele tvari imaju manju dijagnostičku vrijednost u starijih, one također mogu biti jedini patološki nalaz u mlađih bolesnika s kognitivnim

poremećajem uslijed cerebrovaskularne bolesti. AHA/ASA klasifikacija dijeli VaD na vjerojatnu VaD i moguću VaD, a VaMCI na vjerojatni VaMCI, mogući VaMCI i nestabilan VaMCI. Kako bi se dijagnosticirao VCI nužna je prisutnost kognitivnog poremećaja i CVB u vremenski odgovarajućem slijedu. Ovi kriteriji ne mogu se koristiti za osobe koje imaju dijagnozu ovisnosti ili zlouporabe alkohola ili droga. Osobe s tom dijagnozom moraju biti u apstinenciji najmanje 3 mjeseca. Kriteriji se također ne mogu primijeniti na osobe s delirijem. Iako neki autori predlažu da bi se simptomi trebali očitovati unutar 3 mjeseca od preboljelog MU, to se danas smatra opsoletnim jer se simptomi mogu očitovati i nakon tog vremenskog okvira, najčešće unutar 6 mjeseci. (10)

## Demencija

1. Dijagnoza demencije treba biti temeljena na smanjenju kognitivne funkcije u usporedbi s prijašnjom razinom i deficitu u 2 ili više kognitivnih domena koji je dovoljno izražen da utječe na obavljanje svakodnevnih funkcija
2. Dijagnoza demencije se mora temeljiti na kognitivnom testiranju, pri čemu je potrebno testirati najmanje četiri kognitivna područja: izvršne funkcije / pažnja, pamćenje, jezik i vidnoprstorne funkcije.
3. Deficiti u obavljanju svakodnevnih funkcija neovisni su o senzorno-motornim poremećajima koji su posljedica vaskularnog događaja.

## Vjerojatna vaskularna demencija

1. Postoji kognitivni poremećaj i neruradiološki dokaz cerebrovaskularne bolesti i
  - a. Postoji jasna vremenska povezanost između vaskularnog događaja i nastupa kognitivnog poremećaja, ili

- b. Postoji jasna povezanost u težini i uzorku kognitivnog poremećaja i prisutnosti difuznog, subkortikalnog patološkog nalaza cerebrovaskularne bolesti.
- 2. Ne postoji podatak o postupnom pogoršanju kognitivnih funkcija prije ili nakon moždanog udara, koje bi upućivalo na nevaskularnu neurodegenerativnu bolest.

#### Moguća vaskularna demencija

Postoji kognitivni poremećaj i neruradiološki dokaz cerebrovaskularne bolesti, ali

- 1. Nema jasne povezanosti između vaskularne bolesti i kognitivnog poremećaja.
- 2. Premalo je podataka za dijagnozu vaskularne demencije
- 3. Teška afazija koja onemogućuje odgovarajuću kognitivnu procjenu, ali bolesnik ima dokaze normalnoga kognitivnog funkcioniranja prije događaja koji je uzrokovao afaziju mogao bi biti klasificiran kao da ima vjerojatnu vaskularnu demenciju.
- 4. Postoji dokazana druga neurodegenerativna bolest ili stanja uz cerebrovaskularnu bolest koja mogu utjecati na kogniciju, kao što su:
  - a. Podatak o drugim neurodegenerativnim bolestima (npr. Parkinsonova bolest, progresivna supranuklearna paraliza, demencija s Lewyjevim tjelešcima);
  - b. Prisutnost Alzheimerove bolesti potvrđene biomarkerima (npr. PET, cerebrospinalni likvor, ligandi amiloida), ili
  - c. Podatak o aktivnoj malignoj, psihijatrijskoj ili metaboličkoj bolesti koja može utjecati na kognitivne funkcije.

## Vaskularni blagi kognitivni poremećaj

1. Vaskularni blagi kognitivni poremećaj uključuje četiri podtipa predloženih u klasifikaciji blagog kognitivnog poremećaja: amnestički, amnestički plus druge domene, neamnestički u jednoj domeni, neamnestički u više domena.
2. Klasifikacija vaskularnoga blagog kognitivnog poremećaja mora se zasnivati na kognitivnom testiranju i moraju se procijeniti najmanje četiri kognitivna područja: izvršne funkcije/pažnja, pamćenje, jezik, vizuospacijalne funkcije. Klasifikacija se mora zasnivati na pretpostavci smanjivanja kognitivnih funkcija s prijašnje razine i oštećenja u najmanje jednoj kognitivnoj domeni.
3. Instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života mogu biti normalne ili blago narušene, neovisno o prisutnosti motornih/osjetnih simptoma.

## Vjerojatni vaskularni blagi kognitivni poremećaj

1. Postoji kognitivni poremećaj i neuroradiološki dokaz cerebrovaskularne bolesti i:
  - a. postoji jasna vremenska povezanost između vaskularnog događaja i kognitivnog deficita, ili
  - b. Postoji jasna povezanost u težini i uzorku kognitivnog poremećaja i prisutnosti difuznog, subkortikalnog patološkog nalaza cerebrovaskularne bolesti.
2. Ne postoji podatak o postupnom pogoršanju kognitivnih funkcija prije ili nakon moždanog udara, koje bi upućivalo na nevaskularnu neurodegenerativnu bolest.

## Mogući vaskularni blagi kognitivni poremećaj

Postoji kognitivni poremećaj i neuroradiološki dokaz cerebrovaskularne bolesti, ali:

1. Nema jasne povezanosti između vaskularne bolesti i kognitivnog poremećaja.
2. Premalo je podataka za dijagnozu vaskularnog blagog kognitivnog poremećaja
3. Teška afazija koja onemogućuje odgovarajuću kognitivnu procjenu, ali bolesnik ima dokaze normalnoga kognitivnog funkcioniranja prije događaja koji je uzrokovao afaziju mogao bi biti klasificiran kao da ima vjerojatnu vaskularnu demenciju.
4. Postoji dokazana druga neurodegenerativna bolest ili stanja uz cerebrovaskularnu bolest koja mogu utjecati na kogniciji, kao što su:
  - a. Podatak o drugim neurodegenerativnim bolestima (npr. Parkinsonova bolest, progresivna supranuklearna paraliza, demencija s Lewyjevim tjelešcima);
  - b. Prisutnost Alzheimerove bolesti potvrđena biomarkerima (npr. PET, cerebrospinalni likvor, ligandi amiloida), ili
  - c. Podatak o aktivnoj malignoj, psihijatrijskoj ili metaboličkoj bolesti koja može utjecati na kognitivne funkcije.

## Nestabilan vaskularni blagi kognitivni poremećaj

Bolesnici s dijagnozom vjerojatnog ili mogućega vaskularnog blagog kognitivnog poremećaja čiji se simptomi povuku trebaju biti klasificirani kao nestabilan vaskularni blagi kognitivni poremećaj.



## 6. LIJEČENJE

Postoje dokazi o poremećaju acetilkolinergične transmisije u bolesnika s VCI, stoga su provedene brojne randomizirane kontrolirane kliničke studije koje su ispitivale učinak inhibitora kolinesteraze (donepezil, galantamin i rivastigmin) i antagonista NMDA-glutamatergičnih receptora (memantin). Cochrane skupina je zaključila da donepezil ima povoljan učinak u liječenju VaD, a da galantamin ima povoljan učinak na miješanu demenciju. Učinak rivastigmina i memantina još nije dokazan. (72–75) Iako je većina navedenih studija potvrdila učinkovitost na jednom ili više ishoda istraživanja, rijetke su od njih napredovale do kasnijih faza istraživanja, a niti jedan lijek nije dobio odobrenje za indikaciju VCI. Postoji više razloga za ovaj paradoks, između ostalog činjenica da su te studije većinom bile ograničene brojem sudionika, kratkog trajanja, nisu analizirane aktivnosti svakodnevnog života niti progresija blagog kognitivnog poremećaja u demenciju, a u mnogim od njih nije provedena neuroradiološka potvrda CVB. Upotreba inhibitora kolinesteraze upitna je u VaD zbog manje djelotvornosti u odnosu na AB, odstupanja u učinku na aktivnosti svakodnevnog života i psihijatrijske simptome, kao i mogućnosti da mogu poboljšati simptome klinički neprepoznate AB prije negoli VCI. (76) Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia ne preporučuje korištenje inhibitora kolinesteraze u liječenju VCI, osim u slučaju miješane demencije. (77)

## 7. PREVENCIJA

Poznato je da najčešći oblici demencije zahvaćaju starije osobe, stoga bi čak i skromno odgađanje pojave ili pogoršanja kognitivnog propadanja moglo dovesti do značajne redukcije incidencije. Procjenjuje se da bi se od 106 milijuna slučajeva AB, koliko ih se očekuje do 2050. godine, čak 23 milijuna moglo izbjeći kad bi nastup bolesti bilo moguće odgoditi za dvije godine. (78) Incidencija demencije bi se mogla smanjiti djelovanjem na rizične čimbenike, s obzirom da je većina rizičnih čimbenika za demenciju promjenjiva. Rizični čimbenici za VCI na koje se može utjecati uključuju hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, nedovoljnu tjelesnu aktivnost, pušenje i prekomjernu konzumaciju alkohola. Prospektivna Rotterdamska studija potvrdila je utjecaj statina na smanjenje učestalosti demencije u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. (79) Međutim, velika studija PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) koja je trajala 4 godine nije potvrdila protektivni učinak statina. (80) Nekoliko je metaanaliza donijelo zaključak da nema mjerljivog učinka terapije statinima na kognitivno funkcioniranje. (81) Postoje čvrsti dokazi da je dugotrajna hipertenzija u srednjoj životnoj dobi povezana s kognitivnim poremećajem i demencijom u kasnijem razdoblju. U Rotterdamskoj studiji i studiji HAAS liječenje hipertenzije je povezano sa smanjenim rizikom za VaD. Nekoliko je prospektivnih studija pokazalo povezanost mediteranske prehrane, koja uključuje ribu, morske plodove, voće, povrće i maslinovo ulje, sa manjim rizikom kognitivnog propadanja. Modifikacija ostalih vaskularnih čimbenika, antiagregacijska terapija te primjena vitamina nema dokazanu učinkovitost u prevenciji VCI.

Najbolji pristup bi vjerojatno bila multimodalna intervencija, koja bi istovremeno uključivala promjenu prehrane, povećanje tjelesne aktivnosti i kontroliranje

kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. Prema analizama Norton i sur. promjena stila života i djelovanje na rizične čimbenike kao što su hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, nedovoljna tjelesna aktivnost i niska razina obrazovanja mogla bi dovesti do smanjenja prevalencije demencije za 8.3% do 2050.godine. (82) U studiji FINGER (The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) 1260 rizičnih ispitanika starosti između 60 i 72 godina nasumično je podijeljeno u dvije skupine. U jednoj je skupini tijekom dvije godine provedena multimodalna intervencija, koja je uključivala tjelovježbu, kognitivni trening, praćenje vaskularnog rizika i savjetovanje o prehrani, dok su ispitanicima kontrolne skupine dani opći zdravstveni savjeti. Nakon 2 godine, testiranje kognitivnih funkcije u obje skupine pokazalo je da su multimodalnom intervencijom postignuti bolji rezultati, čime je po prvi put jedna randomizirana kontrolirana studija pokazala da je moguće prevenirati kognitivno propadanje u starijih, rizičnih ispitanika korištenjem multimodalne intervencije. (83)

## 8. PROGNOZA

Prognoza ovisi o fazi bolesti i etiologiji VCI. S obzirom da trenutno ne postoji specifična terapija, glavni je način liječenja prevencija putem modifikacije rizičnih čimbenika. Važno je prepoznati blaže oblike VCI, uključujući VaMCI, kako bi se djelovanjem na rizične čimbenike spriječila ili usporila progresija u VaD. Brojne su studije pokazale skraćeno očekivano trajanje životnog vijeka u bolesnika s VaD. (84,85) U Finskoj je studiji 12 godina praćeno 218 bolesnika s AB i 115 bolesnika s VaD. Stopa preživljenja za AD bila je 2.4% u usporedbi s očekivanom stopom od 16.6%, dok je stopa preživljenja za VaD bila 1.7% u usporedbi s očekivanom stopom od 13.3%. Prosječno trajanje VaD bilo je 5.1 godina u muškaraca, a 6.7 godina u žena, dok je u bolesnika s AB prosječno trajanje bolesti bilo 5.0 godina u muškaraca i 7.8 godina u žena. Ta je studija također pokazala da su u obje skupine muškarci imali lošiju prognozu od žena. (86) Prema tome, može se zaključiti da VaD ima maligniji prirodni tijek od AB, te da muškarci imaju lošiju prognozu od žena.

## 9. ZAKLJUČAK

VCI obuhvaća sve kognitivne poremećaje povezane s CVB, od VaMCI do VaD, a trenutno je drugi najčešći uzrok demencije, nakon AB. Kao najznačajniji čimbenici rizika ističu se starija dob i vaskularni čimbenici rizika. Brojni su mehanizmi povezani s razvojem VCI, od kojih se najviše ističu oštećenje neurovaskularne jedinice, moždana hipoperfuzija te vaskularno starenje. VaMCI se očituje poremećajem u barem jednoj kognitivnoj domeni i blagim ili nikakvim utjecajem na IAD, dok se VaD očituje klinički značajnim poremećajem u barem jednoj kognitivnoj domeni i teškim oštećenjem IADL i ADL. Bolesnici s VaD imaju kognitivni poremećaj u aktivnostima izvršnoga funkcioniranja, a često su pridruženi poremećaji pamćenja i ponašanja te psihijatrijski poremećaji, uključujući depresiju, apatiju i anksioznost. Dijagnostika se temelji na dokazivanju prisutnosti kognitivnog poremećaja i CVB, u odgovarajućem vremenskom slijedu. Važnu ulogu imaju metode oslikavanja mozga, pri čemu se prednost daje MRI-u. S obzirom da nastaje kao posljedica CVB, nastanak VCI bi se potencijalno mogao spriječiti ili usporiti djelovanjem na vaskularne rizične čimbenike. Trenutno nema specifičnog lijeka za VCI, stoga najbolju nadu pružaju rano prepoznavanje rizične populacije i agresivno liječenje rizičnih čimbenika.

## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Branku Malojčiću koji mi je pomogao praktičnim i teoretskim savjetima u svladavanju svih poteškoća pri izradi ovog rada. Veliko hvala mojoj obitelji, dečku i prijateljima na strpljenju i bezuvjetnoj ljubavi, pomoći i podršci tokom čitavog studija, sigurna sam da bi bez vas ovo bila nemoguća misija.

## 11. LITERATURA

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Jun 8];9(1):63–75.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23305823>
2. Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment. *Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. Vol. 30, *Clinics in Geriatric Medicine*. 2014. p. 421–42.
3. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2001 Jan [cited 2018 Jun 8];70(1):9–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118240>
4. Neurologija za medicinare / Vesna Brinar i suradnici. - [Internet]. [cited 2018 Jun 9]. Available from: <http://library.foi.hr/m3/kd1.php?sqlx=61360&sqlid=20&B=20&H=>
5. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. MULTI-INFARCT DEMENTIA. A CAUSE OF MENTAL DETERIORATION IN THE ELDERLY. *Lancet*. 1974;304(7874):207–9.
6. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* [Internet]. 1993;43(2):250–250. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.43.2.250>
7. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:23–30.
8. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*

- [Internet]. 1992;42(3):473–473. Available from:  
<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.42.3.473>
9. Pedelty L, Nyenhuis DL. Vascular cognitive impairment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2006 May [cited 2018 May 19];8(3):243–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11936-006-0018-6>
  10. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2018 May 20];42(9):2672–713. Available from:  
<http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STR.0b013e3182299496>
  11. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* [Internet]. 1999 Dec 10 [cited 2018 Jun 8];53(9):1992–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599770>
  12. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2018 Jun 8];387(10013):61–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498706>
  13. Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2018 May 26];40(3 Suppl):S45–7. Available from:  
<http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.108.534412>
  14. Launer LJ, Hughes T, Yu B, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2018 May 26];55(6):1352–9. Available from:  
<http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147389>



15. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Jan [cited 2018 May 26];28(1):71–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616236>
16. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* [Internet]. 1999 Dec 10 [cited 2018 Jun 8];53(9):1937–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599761>
17. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* [Internet]. 2007 Sep [cited 2018 Jun 8];30(9):464–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223607001786>
18. Sturman MT, Morris MC, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Wilson RS, Evans DA. Physical activity, cognitive activity, and cognitive decline in a biracial community population. *Arch Neurol* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2018 Jun 8];62(11):1750–4. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.62.11.1750>
19. Wright CB, Elkind MS V, Rundek T, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Alcohol intake, carotid plaque, and cognition: the Northern Manhattan Study. *Stroke* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2018 Jun 8];37(5):1160–4. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.0000217439.73041.b4>
20. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1999 Sep 15 [cited 2018 Jun 8];150(6):580–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10489997>
21. Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Vasan RS, Seshadri S. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2007 Apr [cited 2018 Jun 8];4(2):111–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430232>

22. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Hear Rhythm* [Internet]. 2010 Apr [cited 2018 Jun 8];7(4):433–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527109013757>
23. Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JCS, et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Jun 8];59(8):1369–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2011.03508.x>
24. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2018 Jun 8];158(5 Pt 1):338–46. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007>
25. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1974 Jul 27 [cited 2018 Jun 8];2(7874):207–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4135618>
26. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* [Internet]. 1970 Sep [cited 2018 Jun 8];11(3):205–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5505685>
27. White L, Small BJ, Petrovitch H, Ross GW, Masaki K, Abbott RD, et al. Recent clinical-pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2005 Dec 29 [cited 2018 Jun 8];18(4):224–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988705281872>
28. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. Montine T, Sonnen J, editors. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2009 Oct 30 [cited 2018 Jun 8];18(3):691–701. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD->

29. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* (London, England) [Internet]. 2001 Jan 20 [cited 2018 Jun 8];357(9251):169–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213093>
30. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, Haneuse S, Li G, Schellenberg GD, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol* [Internet]. 2007 Oct 20 [cited 2018 Jun 8];62(4):406–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21208>
31. Westover MB, Bianchi MT, Yang C, Schneider JA, Greenberg SM. Estimating cerebral microinfarct burden from autopsy samples. *Neurology* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2018 Jun 8];80(15):1365–9. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31828c2f52>
32. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Jun 8];11(3):272–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442211703076>
33. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* [Internet]. 2003 Apr 8 [cited 2018 Jun 8];60(7):1082–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682310>
34. Mandybur TI. Cerebral amyloid angiopathy: the vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1986 Jan [cited 2018 Jun 8];45(1):79–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3941328>
35. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* [Internet]. 1991 Nov [cited 2018 Jun

- 8];30(5):637–49. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410300503>
36. Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P. Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2018 Jun 8];9(3):169–81. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrn2336>
37. Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, et al. Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting. *Neurology* [Internet]. 2018 Jan 9 [cited 2018 Jun 8];90(2):74–82. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004798>
38. van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MGO, Jansen RW. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2008 Jun 19 [cited 2018 Jun 8];28(6):1071–85. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.2008.13>
39. Faraci FM. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone. *J Appl Physiol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2018 Jun 8];100(2):739–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421281>
40. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2008 Jul [cited 2018 Jun 8];29(7):367–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614708001107>
41. Selnes OA, Vinters H V. Vascular cognitive impairment. *Nat Clin Pract Neurol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2018 Jun 8];2(10):538–47. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncpneuro0294>
42. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Anstrom JA. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci* [Internet]. 2007 Jun 15 [cited 2018 Jun 8];257(1–2):62–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X0700038X>
43. Laina A, Stellos K, Stamatelopoulos K. Vascular ageing: Underlying

- mechanisms and clinical implications. *Exp Gerontol* [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2018 Jun 8]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556517302735>
44. Morović S, Jursić M-J, Martinić Popović I, Serić V, Lisak M, Demarin V. Vascular characteristics of patients with dementia. *J Neurol Sci* [Internet]. 2009 Aug 15 [cited 2018 Jun 8];283(1–2):41–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X09003785>
  45. Muller M, Grobbee DE, Aleman A, Bots M, van der Schouw YT. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle-aged and elderly men. *Atherosclerosis* [Internet]. 2007 Jan [cited 2018 Jun 8];190(1):143–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915006000311>
  46. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala E-L, Patja K, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2007 [cited 2018 Jun 8];28(4):207–13. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/108112>
  47. Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P, Bartolini M, Baruffaldi R, Lanciotti C, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Jun 8];30(8):1177–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458007004411>
  48. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2018 Jun 8];40(10):3180–5. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.109.557280>
  49. Van Der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(Vci):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
  50. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al.

- Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2018 May 19];42(9):2672–713. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STR.0b013e3182299496>
51. Román GC. Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA* [Internet]. 1987 Oct 2 [cited 2018 Jun 8];258(13):1782–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3625988>
  52. Huisa BN, Rosenberg GA. Binswanger's disease: Toward a diagnosis agreement and therapeutic approach. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(10):1203–13.
  53. Aggarwal NT, Decarli C. Vascular dementia: emerging trends. *Semin Neurol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2018 Jun 16];27(1):66–77. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-956757>
  54. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2018 Jun 16];7(3):246–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442208700401>
  55. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2018 Jun 16];8(11):1006–18. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209702364>
  56. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1995 Oct 7 [cited 2018 Jun 16];346(8980):934–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7564728>
  57. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, O'Sullivan M, Gschwendtner A, Peters N,

- et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Jun 16];31(9):1629–36. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019745800800328X>
58. Mayer M, Straube A, Bruening R, Uttner I, Pongratz D, Gasser T, et al. Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL. *J Neurol* [Internet]. 1999 Jul [cited 2018 Jun 16];246(7):526–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10463351>
  59. Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2018 Jun 16];41(4):630–4. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.109.568402>
  60. Viswanathan A, Guichard J-P, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2018 Jun 16];129(Pt 9):2375–83. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awl177>
  61. Robillard A. Clinical diagnosis of dementia. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2007 Oct [cited 2018 Jun 16];3(4):292–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595950>
  62. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* [Internet]. 1993 Feb [cited 2018 Jun 16];43(2):250–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094895>
  63. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. [Internet]. Vol. Fourth Ed., Washington DC. 1994. 915 p. Available from: <http://www.psnpalalto.com/wp/wp-content/uploads/2010/12/Depression-Diagnostic-Criteria-and-Severity-Rating.pdf>

64. Iemolo F, Duro G, Rizzo C, Castiglia L, Hachinski V, Caruso C. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing* [Internet]. 2009 Nov 6 [cited 2018 Jun 16];6(1):13. Available from: <http://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4933-6-13>
65. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Jun 16];20(2):150–61. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/jnp.2008.20.2.150>
66. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1975 Nov [cited 2018 Jun 16];12(3):189–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
67. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Jun 16];53(4):695–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
68. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci* [Internet]. 2017;131(11):1059–68. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20160607>
69. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Jun 16];12(8):822–38. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442213701248>
70. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier M-G. Cadasil. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Jun 16];8(7):643–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209701279>
71. Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, Becker JT, DeKosky ST, Lyketsos C, et al.



- Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology* [Internet]. 2005 May 10 [cited 2018 Jun 16];64(9):1548–52. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000160115.55756.DE>
72. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2004 Jan 26 [cited 2018 Jun 16];(1):CD004395. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004395.pub2>
  73. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jan 25 [cited 2018 Jun 16];(1):CD004746. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437493>
  74. Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. In: Craig D, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2018 Jun 16]. p. CD004744. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846730>
  75. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 Apr 19 [cited 2018 Jun 16];(2):CD003154. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003154.pub5>
  76. Smith EE, Cieslak A, Barber P, Chen J, Chen YW, Donnini I, et al. Therapeutic strategies and drug development for vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):1–13.
  77. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J* [Internet]. 2012 Dec 7 [cited 2018 Jun 16];15(4):120–6. Available from: <http://www.cgjonline.ca/index.php/cgj/article/view/49>
  78. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2007 Jul [cited 2018 Jun 16];3(3):186–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155252600700475X>

79. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BHC, Breteler MMB. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2018 Jun 16];80(1):13–7. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2008.150433>
80. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJM, Jolles J, Buckley BM, Murphy MB, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* [Internet]. 2010 Jan 4 [cited 2018 Jun 16];257(1):85–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-009-5271-7>
81. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. In: McGuinness B, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2018 Jun 16]. p. CD003160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370582>
82. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Jun 13];13(8):788–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147444221470136X>
83. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–63.
84. Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology* [Internet]. 1985 Jun [cited 2018 Jun 16];35(6):834–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4000483>
85. Martin DC, Miller JK, Kapoor W, Arena VC, Boller F. A controlled study of survival with dementia. *Arch Neurol* [Internet]. 1987 Nov [cited 2018 Jun 16];44(11):1122–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3675243>

86. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1995 Mar [cited 2018 Jun 16];91(3):159–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7793228>

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3.9.1992. u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića, Osnovnu glazbenu školu Pavla Markovca te II. opću gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2011/2012. Posljednje dvije godine studija bila sam demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika, pri čemu sam boravila na tri različita odjela Klinike za unutarnje bolesti u sklopu Kliničke bolnice Dubrava. Na posljednjoj sam godini bila stipendistica Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu. Govorim engleski i švedski jezik.